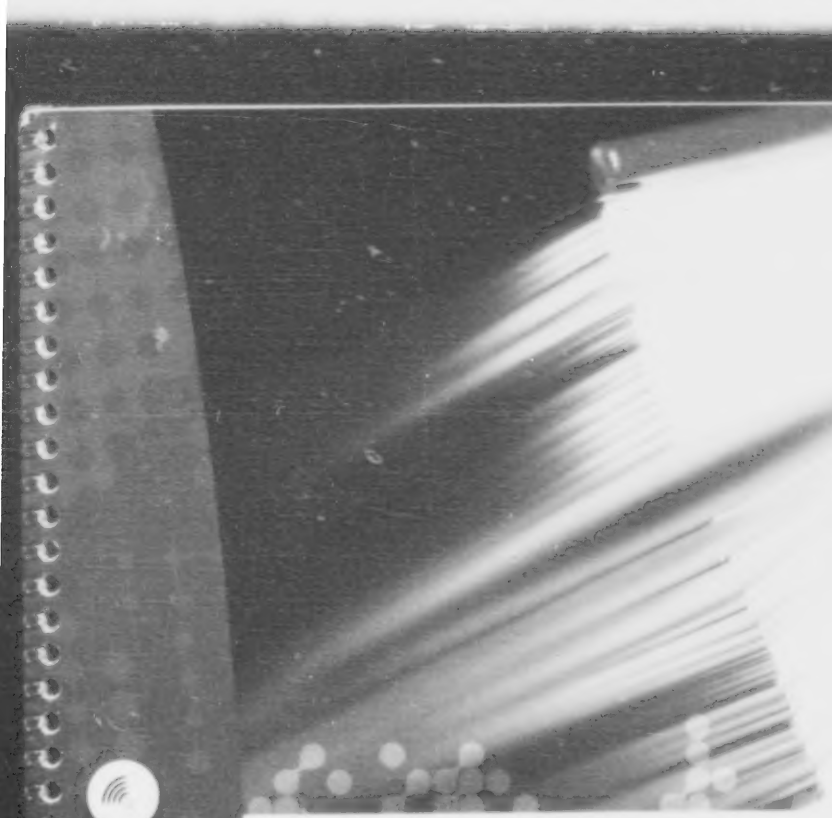

nformation

formation

recherche

coopération
ernationale

ÉVALUATION DE LA PERTINENCE D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LES INFECTIONS PNEUMOCOCCIQUES CHEZ L'ENFANT COMPORTANT UN NOMBRE RÉDUIT DE DOSES DE VACCIN CONJUGUÉ

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

Québec

AVIS

ÉDITION RÉVISÉE

ÉVALUATION DE LA PERTINENCE D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LES INFECTIONS PNEUMOCOCCIQUES CHEZ L'ENFANT COMPORTANT UN NOMBRE RÉDUIT DE DOSES DE VACCIN CONJUGUÉ

DIRECTION DES RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

JANVIER 2005

Institut national de santé publique Québec

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTION

Philippe De Wals, président du Comité sur l'immunisation du Québec
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval et Institut national de santé publique du Québec

MEMBRES DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC AYANT PARTICIPÉ AUX DISCUSSIONS

Lucie Bédard
Direction de santé publique de Montréal

François Boucher
Centre de recherche du CHUL

Nicole Boulianne
Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets
Table de concertation nationale en maladies infectieuses et
Direction de santé publique de Lanaudière

Réjean Dion
Laboratoire de santé publique du Québec de l'Institut national de santé publique du Québec

Bernard Duval
Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette
Département de microbiologie, Hôpital Charles Le Moyne

Maryse Guay
Direction de santé publique de la Montérégie

Monique Landry
Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services Sociaux

Marielle Lehoux-Brisson
Association des CLSC et CHSLD du Québec et CLSC de Pierrefonds

Caroline Quach,
Hôpital de Montréal pour enfants

Gisèle Trudeau
Direction de la Protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Louise Valiquette
Direction de santé publique de Montréal

AVEC LA COLLABORATION DE

Lonny J. Erickson, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Adrienne Morrow, étudiante à la maîtrise, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval
Geneviève Petit, étudiante au doctorat, Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal

SECRÉTARIAT

Michèle Crépin, Unité de recherche en santé publique du CHUL-CHUQ

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : http://www.inspq.qc.ca. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM (HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA)
COTE : INSPQ-2005-003

DÉPÔT LÉGAL – 1er TRIMESTRE 2005
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-43796-9
©Institut national de santé publique du Québec (2005)

RÉSUMÉ

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le présent avis a été préparé afin d'évaluer la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques de l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (VPC-7). Cet avis fait suite à un premier avis émis en 2002 et tient compte des résultats de nouvelles études. La stratégie de vaccination de routine qui comporte 4 doses de VPC-7 (2, 4, 6 et 12 mois) est celle qui sert de référence. Les stratégies qui lui sont comparées comportent trois doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois, ou à l'âge de 2, 4 et 12 mois, ou encore une stratégie comportant 2 doses administrées à 2 et 4 mois. Un modèle de simulation a été développé pour estimer les bénéfices et coûts marginaux de différents calendriers et des résultats préliminaires sont présentés. Comme il n'existe aucune donnée sur l'efficacité d'un nombre réduit de doses de vaccins pour prévenir les infections pneumococciques non invasives, principalement les pneumonies non accompagnées d'une bactériémie et les otites, l'analyse est restreinte aux infections invasives.

On peut estimer que, sans programme de vaccination, un peu plus de 200 cas d'infection invasive pourraient survenir annuellement au Québec dans la population âgée de moins de 10 ans. En supposant un taux de létalité de 2 %, on pourrait s'attendre à environ 4 décès par an dans ce groupe. On observe une augmentation de la prévalence des souches ayant une sensibilité réduite aux antibiotiques usuels. Les souches résistantes à au moins un antibiotique ou multirésistantes appartiennent en majorité aux sérotypes qui figurent dans le VPC-7.

Une étude récente au Royaume-Uni a comparé l'immunogénicité d'un calendrier à 3 doses (2, 3, 4 mois) et à 2 doses (2, 4 mois) pour un vaccin pneumococcique 9-valent très semblable au VPC-7 ; les niveaux d'anticorps étaient similaires dans les deux groupes lors de mesures à l'âge de 5 mois et de 12 mois, ainsi que la réponse anamnestique après une dose de rappel. Dans cette étude, les niveaux d'anticorps mesurés après deux doses (2 et 4 mois) étaient semblables à ceux observés après 3 doses (2, 4 et 6 mois) dans l'essai randomisé de la Kaiser Permanente aux États-Unis.

La situation de pénurie qui a prévalu aux États-Unis depuis l'homologation du vaccin en 2000 a été mise à profit par le CDC pour entreprendre une étude cas-témoin. Les résultats préliminaires indiquent que la protection conférée par une seule dose est inférieure à celle associée à deux doses ou plus. Des taux de protection supérieurs à 90 % sont obtenus par des calendriers à deux, trois ou quatre doses, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces différents calendriers. Dans un contexte d'immunisation avec un nombre variable de doses, aux États-Unis, on a constaté une immunité de groupe qui se traduit par une réduction de la fréquence des infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux supérieure à ce qui était attendu, connaissant les taux de couverture vaccinale dans la population visée. Une réduction de la fréquence des infections a également été observée dans la plupart des groupes non vaccinés.

Afin de réduire au maximum les coûts d'un nouveau programme, au Québec, l'administration du VPC-7 doit se faire à l'occasion d'autres vaccinations déjà prévues à l'âge de 2 mois (1 injection), de 4 mois (1 injection), de 6 mois (1 injection) et 12 mois (2 injections). Il faut mentionner que l'immunisation contre la varicelle (une dose) doit être offerte dès l'âge de 12 mois, bien que ce vaccin ne soit pas encore inclus dans le calendrier régulier au Québec. Par ailleurs, l'immunisation contre

l'influenza au cours de l'automne est maintenant recommandée pour tous les enfants âgés entre 6 mois et 23 mois, deux doses devant être administrées la première année et une seule dose par la suite.

Afin de comparer les avantages et inconvénients de différents calendriers pour l'immunisation de routine des enfants, un modèle de simulation a été développé, à partir de celui élaboré pour évaluer les rapports coût-efficacité du VPC-7 au Canada. La perspective choisie est celle d'un enfant qui ne présente pas de déficience immunitaire. Les taux de protection contre les infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7 ont été déterminés par des experts à partir des résultats de l'essai randomisé aux États-Unis et de ceux de l'étude cas-témoin du CDC. Les résultats des simulations montrent que la réduction de la morbidité est de 71,6 % pour le calendrier 4-6 mois, de 74,3 % pour le calendrier 2-4-6 mois, de 77,8 % pour le calendrier 2-4-12 mois et de 78,1 % pour le calendrier 2-4-6-12 mois. Avec un vaccin acheté au prix unitaire de 70 $ et un coût d'administration d'environ 8 $ par dose (7 $ pour le système de santé et 1$ pour les familles), l'immunisation d'un enfant revient à plus de 300 $ pour le calendrier comportant 4 doses et les coûts sont réduits de façon proportionnelle avec un nombre réduit de doses. Après actualisation des coûts et bénéfices au taux de 3 % par an, les indices coût-bénéfice incrémentaux du calendrier à 4 doses, par rapport aux trois autres calendriers, ont été calculés. Ainsi, passer d'un programme à 2 doses à un programme à 4 doses permet d'éviter environ 16 nouveaux cas d'infection invasive dans une cohorte de 100 000 enfants, mais le coût supplémentaire est de 15,65 millions pour la société, ce qui donne un coût incrémental de 964 000 $ par cas évité supplémentaire. En passant du programme à 3 doses le plus efficace (2, 4 et 12 mois) à un programme à 4 doses, les coûts incrémentaux deviennent faramineux : moins d'un cas évité supplémentaire pour une différence de 7,83 millions $, ce qui revient à un investissement de l'ordre de 2 millions $ pour chaque année de vie gagnée ajustée pour la qualité.

À l'heure actuelle, l'accessibilité au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent est limité au Québec, et cela est source d'inéquité. Un programme public de vaccination visant l'ensemble des enfants devrait être implanté le plus rapidement possible. En considérant l'ensemble des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, le Comité sur l'immunisation du Québec estime qu'un minimum de 2 doses de VPC-7 en bas âge est nécessaire pour assurer un niveau satisfaisant de protection à court terme. Le bénéfice procuré par une troisième dose de vaccin donnée à 6 mois semble modeste. Une dose de rappel donnée à l'âge d'un an entraîne une bonne réponse anamnestique qui peut allonger significativement la durée de la protection et amplifier l'impact d'un programme sur la transmission des souches de *S. pneumoniae* appartenant aux sérotypes qui figurent dans le VPC-7. Par ailleurs, l'expérience acquise avec d'autres vaccins polysaccharidiques conjugués doit être prise en compte dans la décision. Au Royaume-Uni, un programme d'immunisation contre l'*Haemophilus influenzae* de type b a débuté en 1992. Trois doses de vaccin conjugué étaient offertes, respectivement, à l'âge de 2, 3 et 4 mois, et aucun rappel n'était fait. Après quelques années de plein succès, le nombre de cas a augmenté chez les vaccinés et une campagne de rattrapage avec une quatrième dose a été mise en œuvre en 2003. Ce phénomène n'a pas été observé dans les pays qui offrent une dose de rappel dans la seconde année. Toujours au Royaume-Uni, une perte de protection a été observée chez les enfants qui avaient reçu trois doses de vaccin méningococcique conjugué suivant le calendrier régulier (2, 3 et 4 mois), alors qu'un haut degré de protection subsistait jusque 4 ans après une dose de vaccin reçue après l'âge de 12 mois. Il n'est pas impossible qu'un calendrier d'immunisation comportant quatre doses de VPC-7 soit légèrement plus efficace qu'un calendrier comportant 3 doses mais la différence en termes de cas prévenus est certainement très faible, alors que le coût supplémentaire est important, ce qui se traduit par des indices coût-efficacité incrémentaux difficilement acceptables. Les

105-05609/

économies générées par un calendrier à trois doses pourraient servir au financement d'un autre programme de prévention procurant beaucoup plus de bénéfices sanitaires que ceux associés à la quatrième dose de VPC-7. Pour toutes ces raisons, le CIQ considère que le calendrier 2, 4 et 12 mois est l'option la plus intéressante pour un programme de vaccination universelle contre les infections pneumococciques de l'enfant au Québec, tout en reconnaissant les difficultés liées aux injections multiples lors d'une même visite.

Il faudra donc prévoir une information adéquate aux parents, mentionnant l'innocuité des injections multiples simultanées par rapport aux injections différées, le risque de maladie associé au retard dans l'administration d'un vaccin, et les inconvénients liés à la prise d'un nouveau rendez-vous. Il est également crucial de prévoir des programmes d'information et de formation pour les vaccinateurs qui devront gérer l'administration de trois ou quatre vaccins lors d'une même visite.

Pour les enfants qui ont une condition médicale possiblement associée à une altération de la fonction immunitaire et qui risquent de répondre moins bien au VPC-7, le maintien d'un calendrier à quatre doses est recommandé. Dans les régions nordiques, les otites constituent un problème particulier et l'accès aux soins est réduit pour le traitement des infections qui requièrent une hospitalisation. Pour des raisons opérationnelles, le calendrier implanté au Nunavik comporte quatre doses de VPC-7 offertes respectivement à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois. Dans un tel contexte, le maintien du calendrier actuel est préférable.

L'évaluation de tout nouveau programme de santé est un devoir envers la population et le contribuable, d'autant plus qu'il existe des incertitudes quant à l'impact réel du programme. Dès avant la mise en œuvre d'un programme d'immunisation avec le VPC-7, il faudra planifier son évaluation, la principale question étant l'efficacité populationnelle d'un calendrier comportant un nombre réduit de doses de VPC-7, advenant le choix de cette option.

ABSTRACT

At the request of the Minister of Health and Social Services of Quebec, the present recommendation was prepared in order to evaluate the relevance of an immunization program for pneumococcal infections in children, composed of a reduced number of doses of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-7). This recommendation follows a first recommendation that was issued in 2002 and includes the results of recent studies. The routine vaccination strategy composed of 4 doses of PCV-7 serves as the reference program. The strategies compared are those consisting of three doses administered at age 2, 4 and 6 months or at age 2, 4 and 12 months, as well as a strategy consisting of two doses administered at 2 and 4 months. A simulation model was developed to estimate the benefits and marginal costs of differing schedules and the preliminary results will be presented. As there is currently no existing data on the efficacy of a reduced number of doses of the vaccine in the prevention of non-invasive pneumococcal infections, mainly otitis media and pneumonia without bacteraemia, the analysis is restricted to invasive infections.

It can be estimated that without a vaccination program, approximately 200 cases of invasive infections will arise annually in Quebec, in the population aged under 10 years. Assuming a fatality rate of 2%, we can expect approximately 4 deaths per year in this group. An augmentation is observed in the prevalence of strains having a reduced sensitivity to common antibiotics. The strains resistant to at least one antibiotic, or those that are multiresistant belong, for the most part, to the serotypes contained in PCV-7.

A recent study in the UK compared the immunogenicity of a 3 dose schedule (2, 3, 4 months) with that of a 2 dose schedule (2, 4 months) for a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine, which is very similar to the PCV-7. The results demonstrated a similar level of antibodies in the two groups at the time of measurement at age 5 months and 12 months, as well as for the anamnastic response after a booster dose. In this study, the levels of antibodies measured after two doses (2 and 4 months) were similar to those observed after 3 doses were administered (2, 4 and 6 months) in the randomized trial conducted by the Kaiser Permanente in the United States.

The shortage situation that arose in the United States since the licensure of the Vaccine in 2000 provided an opportunity for the CDC to undertake a case-control study. The preliminary results indicate that the protection conferred by a single dose is inferior to that associated with two doses or more. Protection rates superior to 90% were obtained by two, three or four dose schedules, and there is no statistically significant difference between these different schedules. In the context of immunization with a variable number of doses, the phenomenon of herd immunity was observed in the United States, as there was a reduction of the frequency of invasive infections caused by the vaccine serotypes superior to what was expected, knowing the vaccine coverage rate in the target population. A reduction in the frequency of infections caused by PCV-7 serotypes was also observed in most of the non-vaccinated groups.

In order to reduce the costs of a new program in Quebec, the administration of PCV-7 must be done in concurrence with the other vaccines already provided at age 2 months (1 vaccine), at age 4 months (1 vaccine), at age 6 months (1 vaccine) and at age 12 months (2 vaccines). It should also be mentioned that the immunization for varicella (one dose) must be offered starting at the age of 12 months, even though this vaccine is not yet included in the regular vaccination schedule in Quebec.

Also, the immunization for influenza during the fall period is now recommended for all children aged between 6 months and 23 months with a first dose being administered in the first year and a single dose thereafter.

In order to compare the advantages and disadvantages of differing routine immunization schedules for children, a simulation model was developed from that which was elaborated to evaluate the cost-effectiveness relationship of PCV-7 in Canada. The perspective used is that of a child without an immune deficiency. The protection rate against the invasive infections caused by the serotypes contained in PCV-7 was determined by experts based on data from the United States, more specifically, from the results of the randomized trial conducted by the Kaiser Permanente and the results of the case-control study conducted by the CDC. The results of the simulations demonstrate a reduction in morbidity of 71.6% for a 4, 6 month schedule, 74.3% for a 2, 4, 6 month schedule, 77.8% for a 2, 4, 12 month schedule, and 78.1% for a 2, 4, 6, 12 month schedule. With the vaccine purchased at a unitary price of $70 and an administration cost of approximately $8 per dose ($7 for the health system and $1 for families), the immunization of one child amounts to more than $300 for a schedule composed of 4 doses. The costs are then reduced proportionally with a reduced number of doses. After discounting the costs and benefits at a rate of 3% per year, the incremental cost-benefit indices of a 4-dose schedule, compared to the three other schedules, was calculated. It was observed that a 4 dose program compared to a 2 dose program will prevent approximately 16 new cases of invasive infection in a cohort of 100 000 children, but the additional societal cost will be on the order of $15.65 million. This entails an incremental cost of $964 000 for each additional case averted. In increasing the dosage of the most effective 3 dose program (2, 4 and 12 months) to a program consisting of 4 doses, the incremental costs observed are astronomical: less than one additional case prevented per year for a difference of $7.83 million, which comes to an investment on the order of $15 million for each quality adjusted life-year gained.

Currently, the accessibility of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine is limited in Quebec, which is a source of inequality. Therefore, a universal vaccination program should be implemented as quickly as possible. Considering the entirety of the data available regarding immunogenicity and clinical effectiveness, the Immunization Committee of Quebec estimates that a minimum of 2 doses of PCV-7 at a young age is necessary to assure a satisfactory level of short-term protection. The benefits acquired by a third dose given at 6 months seem modest. A booster dose given at age one brings about a good anamnestic response which could significantly prolong the period of protection and amplify the impact of the program on the transmission of strains of *S. pneumoniae* belonging to the serotypes included in the PCV-7. In addition, the experience acquired from studies aiming to evaluate other conjugated polysaccharide vaccines must be taken into account in the decision. In the UK, an immunization program for *Haemophilus influenzae* type b was implemented in 1992. Three doses of the conjugated vaccine were offered at the age of 2, 3 and 4 months, respectively, and no booster dose was administered. After several years of success, the number of cases began to increase among the vaccinated children, and a catch-up campaign which included a fourth dose was implemented in 2003. This phenomenon has not been observed in countries offering a booster dose in the second year of life. A loss of protection has still been observed in the UK among children having received three doses of meningococcal conjugate vaccine, following the regular schedule (2, 3 and 4 months), while a high degree of protection remained just 4 years after a vaccine dose was received after the age of 12 months. It is not impossible that an immunization schedule composed of four doses of PCV-7 may be slightly less effective than a schedule composed of 3 doses; however, the difference in terms of the

number of cases prevented is very small, while the additional cost is an important. The difference expressed in terms of incremental cost-effectiveness is hardly acceptable. The savings generated by a 3 dose schedule could be used to finance other prevention programs that could achieve a greater number of health benefits than those associated with a fourth dose of PCV-7. Due to the ensemble of the arguments presented above, the Immunization Committee of Quebec considers a 2, 4, 12 month schedule to be the most advantageous option for a universal vaccination program against childhood pneumococcal infections in Quebec, considering both the levels of vaccine protection offered by this schedule and the associated cost savings.

The difficulties associated with multiple injections during a visit are also a factor to be considered. It must then be assured that adequate information is provided to parents regarding the safety of simultaneous multiple injections with relation to injections administered at various times, the risk of disease associated with a delay in the administration of the vaccine, and the inconveniences involved in arranging additional appointments. It will be equally important to provide information programs and education for those administering the vaccine, as they will have the difficult task of managing the administration of 3 or even 4 vaccines during the same visit.

For children diagnosed with a medical condition that is possibly associated with an alteration of immune function, as well as for those who risk a less effective response to PCV-7, maintaining a four dose schedule is recommended. In the northern regions, otitis constitutes a particular problem and access to health care is reduced for the treatment of infections requiring a hospitalization. For operational reasons, the schedule implemented in Nunavik is composed of four doses of PCV-7 offered at the ages of 2, 4, 6 and 18 months, respectively. In such a situation, retaining the current schedule is preferable.

The evaluation of each new health program is a duty to both the population and the taxpayers, since there exist uncertainties regarding the true impact of the program. Starting before the implementation of an immunization program with PCV-7, the future evaluation must be planned, with the principal target of analysis being the effectiveness of a schedule composed of a reduced number of doses of PCV-7, if such an option is chosen for implementation.

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION 1
2 OBJECTIFS DU RAPPORT 3
3 FARDEAU DE LA MALADIE 5
4 CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN 7
4.1 IMMUNOGÉNICITÉ 7
4.2 EFFICACITÉ CLINIQUE 7
4.3 EFFICACITÉ POPULATIONNELLE 9
4.4 GROUPES À RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTION 9
4.5 SÉCURITÉ 10
5 STRATÉGIES D'IMMUNISATION 11
6 COÛTS ET BÉNÉFICES DES PROGRAMMES 13
7 ACCEPTABILITÉ DES PROGRAMMES 17
8 FAISABILITÉ DES PROGRAMMES 19
9 CAPACITÉ D'ÉVALUER L'IMPACT DES PROGRAMMES 21
10 QUESTIONS DE RECHERCHE 23
11 ÉQUITÉ DES PROGRAMMES 25
12 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES 27
13 CONSIDÉRATIONS LÉGALES 29
14 CONFORMITÉ DES PROGRAMMES 31
15 CONSIDÉRATIONS POLITIQUES 33
16 CONCLUSION 35
17 RÉFÉRENCES 37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge. 5

Tableau II : Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge déclarées au Québec. 6

Tableau III : Efficacité du VPC-7 pour prévenir les infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes contenus dans le vaccin, en fonction du calendrier vaccinal 8

Tableau IV : Diminution d'incidence des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7, entre 1998-1999 et 2003 9

Tableau V : Calendriers possibles pour l'administration du VPC-7 au Québec 11

Tableau VI : Taux de protection contre les infections invasives causées par les sérotypes de *S. pneumoniae* inclus dans le VPC-7, en fonction des différentes stratégies de vaccination, dans le modèle de simulation. 13

Tableau VII : Morbidité et mortalité résiduelles par infection invasive à pneumocoque, en fonction de différentes stratégies de vaccination. 14

Tableau VIII : Coût par individu immunisé pour les différentes stratégies de vaccination 14

Tableau IX : Indices coût-efficacité des différentes stratégies de vaccination 15

Tableau X : Indices coût-efficacité incrémentaux de la stratégie de référence comportant 4 doses de vaccin, par rapport aux stratégies comportant un nombre réduit de doses. 15

1 INTRODUCTION

Au Canada, un premier vaccin conjugué pneumococcique 7-valent (VPC-7) a été homologué en 2001. La recommandation du fabriquant est d'administrer trois doses en bas âge pour l'immunisation primaire et une dose de rappel durant la deuxième année (Wyeth-Ayerst Canada Inc., 2001). La recommandation du Comité consultatif national sur l'immunisation est de donner 3 doses de vaccins en même temps que les autres vaccins prévus au calendrier à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et la dose de rappel entre 12 et 15 mois (CCNI, 2002). Une analyse économique réalisée pour le Canada indiquait qu'un tel programme diminuerait de façon significative le fardeau de la maladie chez les enfants mais que les indices coût-efficacité, établis pour un prix d'achat de 58 $ par dose, n'étaient pas favorables comparés aux autres programmes d'immunisation (De Wals et coll., 2003). En 2002, suite au rapport du Groupe de travail sur le vaccin antipneumococcique conjugué (INSPQ 2003), le Comité sur l'immunisation du Québec a émis un avis recommandant l'introduction de ce vaccin dans le programme régulier d'immunisation, en indiquant que le vaccin devait être offert prioritairement aux grands prématurés, aux enfants de moins de 5 ans atteints de conditions médicales chroniques associées à un risque élevé d'infection, ainsi qu'aux enfants du Nunavik où l'incidence des maladies pneumococciques est particulièrement élevée. Cette priorisation a été suivie et, à l'heure actuelle, le vaccin VPC-7 est offert gratuitement aux enfants des régions nordiques, aux prématurés et aux enfants qui ont une condition médicale associée à un risque élevé d'infection. Par ailleurs, le vaccin est offert par le gouvernement fédéral aux enfants des Premières Nations qui résident sur une réserve. Une décision concernant l'universalité de ce programme doit bientôt être prise dans un contexte de monopole de la commercialisation du vaccin et d'un prix de vente du VPC-7 de l'ordre de 70 $ par dose. Durant l'année 2004, les résultats d'études d'immunogénicité et clinique comparant des calendriers comportant un nombre variable de doses de vaccin pneumococcique conjugué ont été révélés et permettent l'évaluation de calendriers d'immunisation comportant un nombre réduit de doses, par rapport à ce qui avait été préconisé précédemment (INSPQ, 2003).

2 OBJECTIFS DU RAPPORT

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le présent avis a été préparé afin d'évaluer la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques de l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué. La stratégie de référence est celle qui comporte 4 doses de VPC-7 (2, 4, 6 et 12 mois) et les stratégies qui sont comparées comportent trois doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois, ou à l'âge de 2, 4 et 12 mois, ou encore une stratégie comportant 2 doses administrées à 2 et 4 mois. Les avantages et inconvénients des différentes stratégies sont comparés en tenant compte des données publiées et non publiées sur l'immunogénicité et l'efficacité de différents calendriers d'immunisation, ainsi que sur l'opinion d'experts. Un modèle de simulation a été développé pour estimer les bénéfices et coûts marginaux de différents calendriers et des résultats préliminaires sont présentés. Pour des raisons qui sont expliquées plus loin, un nombre réduit de doses n'est pas envisagé pour les enfants des régions nordiques et pour ceux qui ont une condition médicale associée à un risque élevé d'infection. Comme il n'existe aucune donnée sur l'efficacité d'un nombre réduit de doses de vaccins pour prévenir les infections pneumococciques non invasives, principalement les pneumonies non accompagnées d'une bactériémie et les otites, l'analyse est restreinte aux infections invasives, c'est-à-dire les méningites, les septicémies et les pneumonies accompagnées d'une bactériémie. Les infections invasives sont responsables de la plupart des décès et des séquelles les plus graves. L'avis est structuré en fonction des critères décisionnels proposés pour les programmes publics d'immunisation au Canada (Erickson, 2004).

3 FARDEAU DE LA MALADIE

Une étude a été réalisée à partir de plusieurs bases de données populationnelles de surveillance au Canada afin d'estimer l'incidence des infections invasives à pneumocoque durant les années 1997-1998 (Petit et coll., 2003). Les résultats présentés au tableau I montrent que le risque d'infection invasive est maximal avant l'âge d'un an et décroît par la suite. Le risque de méningite est concentré durant la première année. À partir de ces données, on peut estimer que, sans programme de vaccination, un peu plus de 200 cas d'infection invasive pourraient survenir annuellement au Québec dans la population âgée de moins de 10 ans. En supposant un taux de létalité de 2 % (Scheifele et coll., 2000), on pourrait s'attendre à environ 4 décès par an dans ce groupe.

Tableau I : Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge

Groupe d'âge	Taux méningite	Taux bactériémie	Taux toutes infections invasives	Population du Québec 2003	Nombre estimé de cas annuels
< 1 an	19,37	94,81	114,18	71 826	82,0
1 an	4,58	78,32	82,90	73 243	60,7
2 ans	0,99	32,62	33,61	73 223	24,6
3 ans	0,73	18,53	19,26	74 983	14,4
4 ans	0,47	12,82	13,29	75 646	10,1
5 ans	0,46	4,65	5,11	79 015	4,0
6 ans	0,46	4,65	5,11	83 867	4,3
7 ans	0,46	4,65	5,11	87 742	4,5
8 ans	0,46	4,65	5,11	89 867	4,6
9 ans	0,46	4,65	5,11	91 834	4,7
Total					213,9

* Incluant les septicémies, les bactériémies isolées et celles associées à un foyer infectieux comme une pneumonie.

Source : Petit et coll., 2003

Au Québec, les infections invasives à pneumocoque sont des maladies à déclaration obligatoire et des définitions nosologiques sont préconisées. Les résultats présentés au tableau II montrent une augmentation de l'incidence entre 1999 et 2003, et le nombre total rapporté se rapproche progressivement de celui estimé précédemment (tableau I). Le fichier MADO n'a pas fait l'objet d'une validation pour s'assurer de la sensibilité et de la spécificité de l'enregistrement. Une amélioration de la déclaration des cas entre 1999 et 2003 n'est pas à exclure.

Tableau II : Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge déclarées au Québec

Groupe d'âge	1999	2000	2001	2002	2003
< 1 an	73,1	82,3	97,6	98,0	100,8
1-4 ans	47,9	45,4	62,7	58,8	61,8
5-9 ans	4,4	6,1	8,0	5,6	6,0
Incidence cumulée	125,4	133,8	168,3	162,4	168,6

Source : Fichier MADO, 2004

Les souches de *S. pneumoniae* isolées de sites ou de liquides stériles dans les laboratoires de 24 hôpitaux sentinelles sont systématiquement transmises au Laboratoire de santé publique du Québec (INSPQ, 2004). Les quatre centres de soins tertiaires pédiatriques au Québec figurent dans la liste des hôpitaux sentinelles. Entre 1996 et 2002, le nombre de souches isolées chez des personnes de moins de 10 ans a varié entre un minimum de 116 et un maximum de 197, avec une moyenne de 149 cas par an. Durant cette période, la proportion de souches appartenant à l'un des sérotypes contenus dans le VPC-7 était de 86,2 % chez les enfants de moins de 2 ans (563/653), de 82,8 % chez les enfants âgés entre 2 et 4 ans (232/280) et de 77,0 % chez ceux âgés entre 5 et 9 ans (87/113). De façon générale, on observe une augmentation de la prévalence des souches ayant une sensibilité réduite aux antibiotiques usuels. Les souches résistantes à au moins un antibiotique ou multirésistantes appartiennent en majorité aux sérotypes qui figurent dans le VPC-7.

4 CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN

4.1 IMMUNOGÉNICITÉ

Comme tous les vaccins polysaccharidiques conjugués, le VPC-7 induit une réponse immunitaire thymo-dépendante qui se manifeste dès le plus jeune âge et qui est caractérisée par la production d'anticorps sériques ayant une grande affinité pour les épitopes bactériens et la persistance d'une mémoire (Stein, 1992). Pour les infections pneumococciques, la relation entre la protection clinique et la concentration sérique des anticorps dirigés contre les différents polysaccharides spécifiques de type et sous-type est mal définie et il est difficile de prédire le niveau d'efficacité à court et moyen termes à partir d'une distribution des niveaux d'anticorps sériques dans un groupe, un mois après l'immunisation (Eskola et coll., 2004). Les études comparant différents schémas de vaccination sont peu nombreuses. Une étude en Gambie a comparé les titres d'anticorps, à l'âge de 5 mois, dans deux groupes de 30 enfants, le premier ayant reçu 3 doses de vaccin pneumococcique conjugué 5-valent (2, 3 et 4 mois) et le second 2 doses (2 et 4 mois) : les titres étaient sensiblement plus élevés dans le premier groupe que dans le second, spécialement pour le sérotype 14 (Leach et coll., 1996). Une étude récente au Royaume-Uni a comparé l'immunogénicité d'un calendrier à 3 doses (2, 3, 4 mois) et à 2 doses (2, 4 mois) pour un vaccin pneumococcique conjugué 9-valent très semblable au VPC-7 : les niveaux d'anticorps étaient similaires dans les deux groupes lors de mesures à l'âge de 5 mois et de 12 mois, ainsi que la réponse anamnestique après une dose de rappel avec le vaccin conjugué 9 valent (Goldblatt et coll., 2004). Dans cette étude, les niveaux d'anticorps mesurés après deux doses (2 et 4 mois) étaient semblables à ceux observés après 3 doses (2, 4 et 6 mois) dans l'essai randomisé de la Kaiser Permanente (Black et coll., 2000). Pour tous les sérotypes, les niveaux d'anticorps sériques mesurés après une dose de rappel entre 12 et 23 mois sont beaucoup plus élevés qu'après une primovaccination avec 3 ou 2 doses entre 2 et 6 mois (Black et coll., 2000; Goldblatt et coll., 2004).

4.2 EFFICACITÉ CLINIQUE

L'efficacité clinique du VPC-7 a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé aux États-Unis (Black et coll., 2000). Dans le groupe expérimental avec un suivi jusqu'à l'âge de 3 ans et par rapport au groupe de contrôle, on a observé une réduction de 94 % (intervalle de confiance : 80 % à 99 %) de l'incidence des bactériémies causées par une souche de pneumocoque d'un des sérotypes contenus dans le vaccin. La réduction d'incidence a été de 97 % (intervalle de confiance : 83 % à 100 %) dans le sous-groupe ayant reçu quatre doses suivant le protocole. Une autre étude, utilisant la technique de randomisation en grappes, a été réalisée dans des communautés d'Apaches et de Navajos, aux États-Unis, et la protection contre les infections invasives causées par les sérotypes de pneumocoque inclus dans le VPC-7 a été de 77 % (intervalle de confiance : -10 % à 95 %) avec le calendrier régulier comportant 4 doses (O'Brien et coll., 2003a). Ce même vaccin administré en 3 doses à l'âge de 6, 10 et 14 semaines dans une population défavorisée en Afrique du Sud a montré une efficacité de 83 % (intervalle de confiance : 39 % à 97 %) contre les infections invasives causées par les sérotypes inclus dans le vaccin (Klugman et coll., 2003).

Aux États-Unis, le VPC-7 a été homologué en février 2000 et son utilisation a été immédiatement recommandée par les autorités de santé publique (CDC, 2000). Dès l'année suivante, des problèmes d'approvisionnement sont apparus et se sont progressivement aggravés si bien que l'administration de 3 doses ou même 2 doses a été préconisée pour l'immunisation des jeunes enfants (CDC, 2001; CDC,

2004a). L'approvisionnement semble s'être amélioré au milieu de l'année 2004 et l'utilisation du calendrier régulier a été rétablie (CDC, 2004 b). La situation de pénurie qui a prévalu aux États-Unis depuis l'homologation du vaccin en 2000 est propice pour étudier l'effet d'un nombre réduit de doses. L'Enquête nationale sur l'immunisation, portant sur un échantillon d'enfants âgés de 19 à 35 mois, en 2003, indique que 14,0 % des enfants n'ont pas reçu le VPC-7, 6,6 % ont reçu une seule dose, 13,0 % ont reçu 2 doses, 31,5 % ont reçu trois doses et seulement 34,9 % ont respecté le calendrier complet à 4 doses (CDC, données non publiées). Vu la grande proportion d'enfants ayant reçu un nombre de doses moindre que dans le calendrier optimal, une étude cas-témoin a été entreprise dans les régions participant au programme *Active Bacterial Core Surveillance* (CDC, 2004a). Ce système de surveillance couvre une population de près de 16 millions de personnes. Les cas d'infection invasive identifiés chez des enfants de moins de 6 ans sont appariés à trois témoins choisis aléatoirement dans les registres de naissances et une enquête est réalisée pour vérifier le diagnostic des cas, le statut vaccinal des cas et témoins, ainsi que certains facteurs de confusion potentiels, incluant la race, le niveau socioéconomique, le tabagisme passif et la fréquentation d'une garderie. Les résultats préliminaires, portant sur 654 cas et 2088 témoins, indiquent que la protection conférée par une seule dose est inférieure à celle associée à deux doses ou plus (tableau III). Des taux de protection supérieurs à 90 % sont obtenus par des calendriers à deux, trois ou quatre doses, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces différents calendriers. Les taux d'efficacité observés dans cette étude cas-témoin avec 2, 3 ou 4 doses ne sont pas différents de celui mesuré chez les enfants ayant reçu 4 doses dans l'essai randomisé de la Kaiser Permanente aux États-Unis (Black et coll., 2000). Dans cet essai, les participants avaient été suivis jusqu'à l'âge de 36 mois, en moyenne, alors que la durée du suivi était très variable et généralement plus courte dans l'étude cas-témoin (Cynthia Whitney, communication personnelle). L'analyse des données de l'étude cas témoin en fonction du délai depuis l'administration des différentes doses de vaccin n'a pas été faite.

Tableau III : Efficacité du VPC-7 pour prévenir les infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes contenus dans le vaccin, en fonction du calendrier vaccinal

Calendrier	Nombre de Cas	Nombre de Témoins	Efficacité (IC 95 %)
3 doses ≤ 6 mois et 1 dose 12-18 mois	0	25	100 % (-12 % à 100 %)
3 doses ≤ 6 mois	15	95	92 % (83 % à 97 %)
2 doses ≤ 6 mois et 1 dose 12-18 mois	1	6	95 % (33 % à 100 %)
2 doses ≤ 6 mois	9	76	96 % (88 % à 99 %)
1 dose ≤ 6 mois	ND	ND	67 % (28 % à 85 %)

ND = Donnée non disponible

IC 95 % = Intervalle de confiance à 95 %

Source : CDC, données non publiées

4.3 EFFICACITÉ POPULATIONNELLE

Le VPC-7 a un effet sur la transmission des souches de *S. pneumoniae* (O'Brien et coll., 2003b; Eskola et coll., 2004). Les anticorps spécifiques de type IgG qui sont induits par le vaccin diffusent dans les muqueuses et les secrétions et peuvent inhiber la colonisation du rhinopharynx par des souches homologues (Ghaffar et coll., 2004). Aux États-Unis, dans un contexte d'immunisation avec un nombre variable de doses, on a constaté une immunité de groupe qui se traduit par une réduction de la fréquence des infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux supérieure à ce qui était attendu, connaissant les taux de couverture vaccinale dans la population visée. Une réduction de la fréquence des infections a également été observée dans la plupart des groupes non vaccinés (Black et coll., 2001; Whitney et coll., 2003). Les données les plus récentes du *Active Bacterial Core Surveillance* montrent une réduction de l'incidence des infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7 dans pratiquement tous les segments de la population (Tableau IV). L'incidence des infections causées par les autres sérotypes a quelque peu augmenté dans certains groupes mais, à ce jour, le remplacement des souches vaccinales est loin d'être complet (Cynthia Whitney, communication personnelle).

Tableau IV : Diminution d'incidence des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7, entre 1998-1999 et 2003

Groupe d'âge	Diminution%	IC 95 %
< 2 mois	- 50 %	- 81 % à + 16 %
2 mois à 23 mois	- 96 %	- 97 % à - 94 %
5 ans à 17 ans	- 54 %	- 68 % à - 33 %
20 ans à 39 ans	- 68 %	- 74 % à - 60 %
65 ans et plus	- 65 %	- 69 % à - 59 %

IC 95 % = Intervalle de confiance à 95 %

Source : CDC, données non publiées

La prévalence des souches résistantes aux antibiotiques est particulièrement élevée parmi les sérotypes contenus dans le VPC-7 et, aux États-Unis, la fréquence des infections invasives causées par des souches non sensibles à la pénicilline a diminué de 35 % entre 1999 et 2001 (Whitney et coll., 2003). Toutefois, des données récentes suggèrent une augmentation de la circulation de clones résistants aux antibiotiques et appartenant à des sérotypes qui ne figurent pas dans le VPC-7 (Messina et coll., 2004)

4.4 GROUPES À RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTION

Les conditions médicales associées à un risque élevé d'infection pneumococcique qui conditionnent actuellement la gratuité du VPC-7, au Québec, sont : l'anémie falciforme, l'asplénie congénitale ou acquise, la dysfonction splénique, les immunodéficiences congénitales, les maladies associées à un traitement immunosuppresseur ou à une radiothérapie, l'insuffisance rénale chronique, les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques, le diabète sucré, la fistule méningée, la présence d'un implant cochléaire et certaines maladies métaboliques congénitales. La plupart de ces conditions sont associées à des anomalies immunologiques qui peuvent entraîner une moins bonne réponse au VPC-7 (CCNI, 2002). La prématurité est également associée à un risque élevé d'infection, mais la réponse

immunitaire au VPC-7 est équivalente à celle observée chez les enfants nés à terme et aucun échec n'a été constaté parmi les prématurés vaccinés dans l'essai randomisé de la Kaiser Permanente (Shinefield et coll., 2002). En Italie, où un calendrier à trois doses est utilisé (3, 5 et 11 mois), la réponse immunitaire chez un groupe d'enfants prématurés a été équivalente à celle observée chez des enfants nés à terme (Esposito et coll. 2004). Dans ces études, la qualité de la réponse immunitaire mesurée par l'index d'avidité des anticorps n'a pas été mesurée. Par ailleurs, certains prématurés peuvent recevoir une corticothérapie susceptible de compromettre la réponse au vaccin. Il n'existe aucune étude publiée sur l'immunogénicité ou l'efficacité du VPC-7 dans des populations autochtones au Canada.

4.5 SÉCURITÉ

Les résultats des essais randomisées et des études de surveillance post-marketing aux États-Unis démontrent que le VPC-7 est très sécuritaire et que les effets secondaires engendrés par une troisième ou une quatrième dose de vaccin sont généralement mineurs (Wyeth-Ayerst Canada Inc., 2001; Eskola et coll., 2004 ; Wise et coll. 2004). Cet argument aura donc peu d'importance dans la décision qui doit être prise.

5 STRATÉGIES D'IMMUNISATION

Afin de réduire au maximum les coûts d'un nouveau programme, l'administration du VPC-7 doit se faire à l'occasion d'autres vaccinations déjà prévues. Sachant que la protection conférée par une seule dose de VPC-7 est trop faible pour retenir cette option, les quatre calendriers envisageables sont présentés au tableau V.

Tableau V : Calendriers possibles pour l'administration du VPC-7 au Québec

Calendriers	2 mois	4 mois	6 mois	12 mois	18 mois
Vaccins réguliers	DCaTPiHib	DCaTPiHib	DCaTPiHib	RRO MenC-Con	DCaTPiHib RRO
VPC-7 4 doses	VPC-7	VPC-7	VPC-7	VPC-7	
VPC-7 3 doses	VPC-7	VPC-7	VPC-7		
VPC-7 3 doses bis	VPC-7	VPC-7		VPC-7	
VPC-7 2 doses	VPC-7	VPC-7			

Il faut mentionner que l'immunisation contre la varicelle (une dose) doit être offerte dès l'âge de 12 mois, bien que ce vaccin ne soit pas encore inclus dans le calendrier régulier au Québec. Par ailleurs, l'immunisation contre l'influenza au cours de l'automne est maintenant recommandée pour tous les enfants âgés entre 6 mois et 23 mois, deux doses devant être administrées la première année et une seule dose par la suite.

6 COÛTS ET BÉNÉFICES DES PROGRAMMES

Afin de comparer les avantages et inconvénients de différents calendriers pour l'immunisation de routine des enfants, un modèle de simulation a été développé, à partir de celui élaboré pour évaluer les rapports coût-efficacité du VPC-7 au Canada (De Wals et coll., 2003). La perspective choisie est celle d'un enfant qui ne présente pas de déficience immunitaire et à qui l'on offre 2, 3 ou 4 doses de VPC-7 en suivant les calendriers indiqués au tableau V. Seules les infections invasives ont été considérées et les taux d'incidence spécifiques par âge sont ceux estimés pour le Canada (Petit et coll., 2003). On a supposé que le taux d'incidence à l'âge de 4 et 5 mois était égal aux deux-tiers du taux entre 6 et 11 mois et que le taux d'incidence à l'âge de 2 et 3 mois était égal au tiers du taux entre 6 et 11 mois. Les taux de protection contre les infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7 ont été déterminés par des experts à partir des résultats de l'essai randomisé aux États-Unis (Black et coll., 2000) et de ceux de l'étude cas-témoin du CDC (CDC, données non publiées). Les taux d'efficacité mesurés dans l'étude cas-témoin ont été ajustés de manière proportionnelle à celui mesuré dans l'essai randomisé qui est la référence. On a considéré qu'il fallait attendre 2 semaines avant qu'une dose de vaccin devienne efficace. En fonction des résultats de l'étude d'immunogénicité au Royaume-Uni (Goldblatt et coll., 2004), la même protection a été conférée à une dose de rappel donnée après 2 ou 3 doses lors de la vaccination primaire. En fonction des données préliminaires sur l'évolution de la protection conférée par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C au Québec, on a supposé que l'efficacité du VPC-7 diminuait de 3 % chaque année, la diminution débutant d'autant plus tôt que le nombre de doses était moindre et qu'il n'y avait pas de rappel. Ainsi, la diminution d'efficacité débute dès le troisième anniversaire dans deux scénarios, dès le deuxième anniversaire dans un troisième scénario et dès le premier anniversaire dans le dernier. Les taux d'efficacité utilisés dans le modèle sont indiqués au tableau VI.

Tableau VI : Taux de protection contre les infections invasives causées par les sérotypes de *S. pneumoniae* inclus dans le VPC-7, en fonction des différentes stratégies de vaccination, dans le modèle de simulation.

Stratégie vaccinale	Catégorie d'âge											
	2-3mo	4-5mo	6-11mo	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans
2-4-6-12 mois	50,25 %	85,23 %	92,50 %	97,40 %	97,40 %	94,40 %	91,40 %	88,40 %	85,40 %	82,40 %	79,40 %	78,40 %
2-4-6 mois	50,25 %	85,23 %	92,50 %	92,50 %	89,50 %	86,50 %	83,50 %	80,50 %	77,50 %	74,50 %	71,50 %	68,50 %
2-4-12 mois	50,25 %	85,23 %	91,30 %	97,40 %	97,40 %	94,40 %	91,40 %	88,40 %	85,40 %	82,40 %	79,40 %	76,40 %
2-4 mois	50,25 %	85,23 %	91,30 %	88,30 %	85,30 %	82,30 %	79,30 %	76,30 %	73,30 %	70,30 %	67,30 %	64,30 %

Sans vaccination, le risque d'infection invasive tous sérotypes confondus, pour un enfant en santé entre l'âge de 2 mois et le dixième anniversaire, est d'environ 250 pour 100 000, soit 1 cas pour 400 enfants (tableau VII). La probabilité de décès par infection invasive est de 1 sur 25 000. Pour calculer l'effet de la vaccination, il a été tenu compte du taux de protection conféré par le VPC-7 pour chaque catégorie d'âge, ainsi que de la proportion de souches invasives appartenant aux sérotypes inclus dans le vaccin (INSPQ, 2004). La morbidité et mortalité résiduelles pour chaque calendrier sont rapportées à la morbidité et mortalité en absence de toute vaccination pour calculer le taux d'efficacité. Le calendrier le plus efficace est celui qui comporte 4 doses de vaccin, mais les différences avec les calendriers à deux ou trois doses sont faibles.

Tableau VII : Morbidité et mortalité résiduelles par infection invasive à pneumocoque, en fonction de différentes stratégies de vaccination.

Risque d'infection invasive à pneumocoque †	Aucun vaccin	2-4-6-12 mois	2-4-6 mois	2-4-12 mois	2-4 mois
Méningite	21,9	5,1	5,6	5,3	6,0
Bactériémie avec hospitalisation	141,0	30,7	36,2	31,1	40,1
Bactériémie sans hospitalisation	86,4	18,8	22,2	19,0	24,6
Toutes infections invasives	249,2	54,7	64,1	55,4	70,8
Décès	4,2	0,9	1,1	1,0	1,2
Efficacité du programme					
Réduction de la morbidité et mortalité		78,1%	74,3%	77,8%	71,6%

† Risque cumulé entre l'âge de 2 mois et celui de 9 ans, pour 100 000

Pour l'analyse des coûts directs et indirects de la vaccination, une ventilation a été faite entre ceux à charge du système public de santé et ceux supportés par les familles. Avec un vaccin acheté au prix unitaire de 70 $ et un coût d'administration d'environ 8 $ par dose (7 $ pour le système de santé et 1 $ pour les familles), l'immunisation d'un enfant revient à plus de 300 $ pour le calendrier comportant 4 doses et les coûts sont réduits de façon proportionnelle avec un nombre réduit de doses (tableau VIII).

Tableau VIII : Coût par individu immunisé pour les différentes stratégies de vaccination

Coût	2-4-6-12 mois	2-4-6 mois	2-4-12 mois	2-4 mois
pour les familles	5 $	4 $	4 $	2 $
pour le système de santé	308 $	231 $	231 $	154 $
pour la société	313 $	235 $	235 $	157 $

Après actualisation des coûts et bénéfices au taux de 3 % par an, chaque cas évité d'infection invasive revient à 75 000 $ dans le scénario le plus efficient et à près de 150 000 $ dans celui le moins rentable (tableau IX). En 1992, Laupacis et collaborateurs ont proposé un seuil de 100 000 $ par année de vie ajustée pour la qualité pour distinguer les interventions socialement acceptables (recommandation C) de celles difficilement justifiables (recommandation D). Après ajustement pour l'inflation, le seuil est aujourd'hui de 125 000 $. Le calendrier à 2 doses remplit cette condition et les autres dépassent ce seuil. Toutefois, la prise en compte d'une réduction du coût de traitement des otites améliorerait significativement la rentabilité des programmes. Dans l'étude réalisée pour un programme à 4 doses au Canada, le coût sociétal, incluant les gains de productivité et les bénéfices associés à la prévention des infections non invasives était de 116 000 $ par année de vie ajustée pour la qualité, avec une variabilité comprise entre 8 000 $ et 174 000 $ (De Wals et coll., 2003). En guise de comparaison, un programme de vaccination contre la varicelle, avec un prix d'achat du vaccin de 35 $ par dose, est économiquement bénéfique pour la société et neutre pour le système de santé (Brisson et coll., 2002; Getsios et coll., 2002). Pour un programme d'immunisation comportant une dose de vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C donnée à l'âge de 12 mois et achetée au prix de 50 $, le ratio coût-utilité était de 42 000 $ par année de vie ajustée pour la qualité, dans le scénario de base (De Wals et coll., 2004). Présentement, le coût de ce vaccin est moitié moindre.

Tableau IX : Indices coût-efficacité des différentes stratégies de vaccination

Indice coût-efficacité §	2-4-6-12 mois	2-4-6 mois	2-4-12 mois	2-4 mois
Coût par cas* prévenu	149 122 $	114 916 $	109 324 $	75 755 $
Coût par décès prévenu	8 812 070 $	6 753 585 $	6 465 417 $	4 438 882 $
Coût par année de vie gagnée	288 057 $	220 311 $	211 363 $	144 669 $
Coût par année de vie ajustée pour la qualité	260 235 $	198 410 $	191 041 $	130 066 $

§ Coût net pour la société, avec un taux d'actualisation de 3% par année

* Infection invasive à pneumocoque

À partir des données précédentes, il est possible de calculer le coût et les bénéfices incrémentaux du calendrier à 4 doses, par rapport aux trois autres calendriers. Ainsi, passer d'un programme à 2 doses à un programme à 4 doses permet d'éviter environ 16 nouveaux cas d'infection invasive dans une cohorte de 100 000 enfants, mais le coût supplémentaire est de 15,65 millions pour la société, ce qui donne un coût incrémental de 964 000 $ par cas évité supplémentaire (tableau X). En passant du programme à 3 doses le plus efficace (2, 4 et 12 mois) à un programme à 4 doses, les coûts incrémentaux deviennent faramineux : moins d'un cas évité supplémentaire pour une différence de 7,83 millions $, ce qui revient à un investissement de l'ordre de 12 millions $ pour chaque infection invasive additionnelle prévenue ou 563 millions $ par décès prévenu.

Tableau X : Indices coût-efficacité incrémentaux de la stratégie de référence comportant 4 doses de vaccin, par rapport aux stratégies comportant un nombre réduit de doses.

Indices coût-efficacité §	2-4-6-12 mois vs 2-4-6 mois	2-4-6-12 mois vs 2-4-12 mois	2-4-6-12 mois vs 2-4 mois
Coût par cas* prévenu additionnel	823 361 $	11 723 553 $	964 145 $
Coût par décès prévenu additionnel	54 568 400 $	562 737 690 $	62 904 815 $
Coût par année de vie gagnée	1 869 893 $	18 065 906 $	2 135 324 $
Coût par année de vie ajustée pour la qualité	1 822 733 $	14 679 345 $	2 057 615 $

§ Coût net pour la société, avec un taux d'actualisation de 3% par année

* Infection invasive à pneumocoque

Les résultats de ces analyses économiques sont encore provisoires car les hypothèses de travail doivent encore être validées par des experts en dehors du Québec. Des calculs de sensibilité seront également réalisés pour tester la robustesse du modèle. Finalement, il est prévu de faire des analyses dans une optique populationnelle, tenant compte des couvertures vaccinales prévisibles avec différents calendriers, de l'immunité de groupe et, éventuellement, de la protection croisée contre les sérotypes apparentés à ceux figurant dans le VPC-7 et d'un certain niveau de remplacement par des souches ne figurant pas dans le vaccin. En tout état de cause, l'inclusion dans le modèle de l'immunité de groupe aura pour effet de réduire les différences dans l'efficacité populationnelle des différents calendriers.

Des scénarios incluant des mesures de rattrapage des enfants âgés de plus de 2 mois et de moins de 5 ans n'ont pas été évalués. Cela avait été fait pour un programme comportant 4 doses et un rattrapage suivant les recommandations du CCNI (2002). Les indices coût-efficacité du rattrapage des différents segments de la population cible étaient moins favorables que ceux du programme de base (De Wals et coll., 2003). Il en serait de même pour des programmes de rattrapage modifiés en fonction d'un nombre réduit de doses dans le calendrier de base.

7 ACCEPTABILITÉ DES PROGRAMMES

Un programme de vaccination universel contre les infections pneumococciques de l'enfant est réclamé par de nombreux professionnels de la santé qui sont souvent les spectateurs impuissants des dégâts occasionnés par les infections les plus graves : les septicémies et les méningites. La gravité de la maladie n'est pas perçue par tous, notamment certains vaccinateurs. Une enquête réalisée auprès d'un échantillon d'étudiants et d'adultes dans la région de Sherbrooke, en 2001, indiquait une adhésion très forte à l'introduction d'un vaccin contre la méningite, mais beaucoup plus de tiédeur pour un vaccin contre les pneumonies (De Wals et coll., 2002). Il faudra tenir compte de cette observation dans la campagne d'information qui doit accompagner la mise en route du nouveau programme, ainsi que dans l'information qui sera communiquée aux parents lors de la vaccination.

Le problème des injections multiples mérite une attention particulière. Comme indiqué au tableau V, l'introduction du VPC-7 dans le calendrier régulier se traduira par une augmentation du nombre de visites comportant l'administration de deux doses, voire trois ou même quatre doses de vaccin, lorsque le vaccin contre la varicelle est administré à 12 mois. La disponibilité d'un vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillon-varicelle réduirait certainement l'ampleur du problème. Il existe, au Québec, une réticence envers l'administration de plusieurs vaccins par injection lors d'une même visite, alors que cette pratique est courante aux États-Unis. Il faudra donc prévoir une information adéquate aux parents, mentionnant l'innocuité des injections multiples simultanées par rapport aux injections différées, le risque de maladie associé au retard dans l'administration d'un vaccin, et les inconvénients liés à la prise d'un nouveau rendez-vous. Il est également crucial de prévoir des programmes d'information et de formation pour les vaccinateurs qui devront gérer l'administration de trois ou quatre vaccins lors d'une même visite.

La réticence des parents et des vaccinateurs par rapport aux multiples injections peut entraîner deux conséquences néfastes : un report de certaines vaccinations à un âge plus avancé et un taux de couverture vaccinale inférieur à ce qui est généralement observé pour les vaccinations de base des enfants, soit plus de 90 % (Nounawon et coll., 2001; Guay et coll., 2004). A priori, les taux de vaccination avec le nombre recommandé de doses sera plus élevé avec les calendriers à deux doses (2 et 4 mois) et à trois doses (2, 4 et 6 mois), qu'avec les calendriers à trois doses (2, 4 et 12 mois) et quatre doses (2, 4, 6 et 12 mois), la visite de vaccination à 12 mois étant plus souvent omise que celles entre 2 et 6 mois. Toutefois, les enfants partiellement vaccinés devraient contribuer à l'immunité de groupe et en bénéficier.

8 FAISABILITÉ DES PROGRAMMES

Le principal obstacle à l'implantation d'un programme d'immunisation utilisant le VPC-7 est son coût. Nous avons estimé les coûts annuels d'utilisation des ressources (et non des dépenses supplémentaires) de différents calendriers pour le secteur public en supposant une cohorte de 72 500 naissances au Québec, incluant 5 % d'individus à haut risque d'infection qui doivent recevoir 4 doses de vaccin. En fonction des données de couverture vaccinale disponibles au Québec (Nounawon et coll., 2001; Guay et coll., 2004), les couvertures sont estimées à 95 % pour les vaccinations à 2 et 4 mois, à 93 % pour la vaccination à 6 mois et à 90 % pour la vaccination à 12 mois. Le prix probable du vaccin est de l'ordre de 70 $ par dose et nous supposons que 5 % des doses achetées ne seront pas utilisées. Le coût d'administration du vaccin et de gestion du programme, à tous les niveaux, est estimé à 7,05 $ par dose en moyenne, pour le secteur public. Les résultats du tableau XI indiquent un coût total d'environ 22 millions $ par année pour un programme à 4 doses. Un programme à 3 doses coûtera environ 17 millions $ et un programme à 2 doses, environ 12 millions $. Lors de la mise en oeuvre du programme, il faut ajouter les coûts de la campagne de promotion auprès de la population, de l'information des professionnels de la santé et de la formation des vaccinateurs. Si un rattrapage actif est organisé durant la première année pour les enfants âgés de plus de 2 mois, il faudra prévoir un coût supplémentaire. Si un rattrapage est seulement réalisé à la demande, un coût supplémentaire est également à prévoir, mais le montant est alors plus difficile à estimer. Finalement, il faudra financer un système de surveillance renforcé ainsi que des études évaluatives.

Tableau XI : Nombre de doses à acheter, à administrer et coût annuel du programme pour le secteur public, en fonction du calendrier vaccinal retenu.

Calendrier	Doses 2 mois	Doses 4 mois	Doses 6 mois	Doses 12 mois	Doses à administrer	Doses à acheter	Coût achat ($)	Coût administration ($)	Coût total ($)
2, 4, 6, 12 mois	68 875	68 875	67 425	65 250	270 425	283 946	19 876 238	1 906 496	21 782 734
2, 4, 6 mois	68 875	68 875	67 425	3 263	208 438	218 859	15 320 156	1 469 484	16 789 641
2, 4, 12 mois	68 875	68 875	3 371	65 250	206 371	216 690	15 168 287	1 454 917	16 623 204
2, 4 mois	68 875	68 875	3 371	3 263	144 384	151 603	10 612 206	1 017 905	11 630 111

Nous estimons que la plupart des médecins généralistes et des pédiatres seront favorables à un nouveau programme de vaccination universelle contre le pneumocoque. Toutefois, certains médecins pourraient être tentés de suivre le calendrier recommandé par le fabriquant advenant la mise en place d'un programme comportant un nombre réduit de doses. Le suivi des ratios de commande de VPC-7 par rapport au RRO ou au DCaTPiHib permettrait de documenter cette pratique. Du côté des CLSC, les réticences associées à la mise en œuvre d'un nouveau programme de vaccination sont à prévoir dans le contexte organisationnel et budgétaire actuel. L'allocation de ressources supplémentaires pour la mise en place et la réalisation de ce nouveau programme serait certainement une mesure utile.

Lors de la mise en œuvre d'un programme d'immunisation de routine des nourrissons, la question du rattrapage se pose. Si l'on veut réaliser un rattrapage de façon active et durant une courte période, il sera nécessaire de faire une campagne de promotion particulièrement intense. Des visites supplémentaires seront nécessaires, ce qui se traduira par de grandes difficultés organisationnelles et des coûts élevés, mais sans aucune garantie de taux de couverture satisfaisant. Par ailleurs, refuser le vaccin à des enfants qui pourraient en bénéficier serait difficilement acceptable pour certains parents et un rattrapage passif, à la demande, pourrait être une solution de compromis.

9 CAPACITÉ D'ÉVALUER L'IMPACT DES PROGRAMMES

L'évaluation de tout nouveau programme de santé est un devoir envers la population et le contribuable, d'autant plus qu'il existe des incertitudes quant à l'impact réel du programme. Dès avant la mise en œuvre d'un programme d'immunisation avec le VPC-7, il faudra planifier son évaluation dont voici les composantes.

Un monitorage serré de la gestion des stocks et de l'utilisation des vaccins devra être mis en place dans toutes les régions afin de minimiser les pertes et de maximiser l'utilisation rationnelle des vaccins en fonction des indications. Les groupes à haut risque qui doivent recevoir quatre doses doivent être bien définis.

Des études devront être entreprises dans les régions qui disposent de registres de vaccination afin d'étudier l'évolution des taux de couverture pour le VPC-7 et les autres vaccins du calendrier régulier. Le phénomène de report des vaccinations vers de nouvelles visites et des âges plus avancés doit être recherché. En complément, des enquêtes devront être réalisées, de façon périodique, auprès d'échantillons représentatifs de la population québécoise pour estimer l'évolution des taux de couverture vaccinale.

La surveillance de la maladie par les laboratoires doit être renforcée et idéalement, toute souche de *S. pneumoniae* isolée d'un prélèvement normalement stérile chez un enfant de moins de 6 ans devrait être transmise au Laboratoire de santé publique du Québec afin de suivre l'évolution de la distribution des sérotypes ainsi que la résistance aux antibiotiques.

Tout cas d'infection invasive à pneumocoque doit être déclaré à la Direction de santé publique compétente. Tout cas survenant chez un enfant âgé de moins de 5 ans doit faire l'objet d'une enquête afin de confirmer le diagnostic bactériologique, préciser l'issue clinique, déterminer le statut vaccinal de la personne (histoire complète de vaccination contre le pneumocoque et l'influenza) et identifier certains facteurs de risque de maladie et de résistance aux antibiotiques. En complément, une enquête devra être réalisée auprès de témoins afin de mesurer l'efficacité du VPC-7 en fonction du nombre de doses, de l'âge lors de l'administration de la première dose et du délai depuis l'administration de la dernière dose.

Finalement, il sera nécessaire de réaliser une étude d'impact épidémiologique et économique pour s'assurer que les prédictions générées par le modèle de simulation se sont bien réalisées. Une telle étude pourra être faite à partir des données de surveillance et de l'exploitation des bases de données populationnelles relatives aux décès, aux hospitalisations, aux visites médicales et aux prescriptions de médicaments au Québec.

10 QUESTIONS DE RECHERCHE

Les questions de recherche dans le domaine de la prévention et du contrôle des infections causées par *S. pneumoniae* sont nombreuses (Eskola et coll., 2004). La principale concerne l'identification de marqueurs biologiques de l'immunité qui permettent l'homologation de nouveaux vaccins sans devoir procéder à des essais cliniques contrôlés qui sont difficilement justifiables depuis qu'un vaccin efficace existe pour les jeunes enfants. L'autre question qui devra impérativement être traitée est la mesure de l'efficacité populationnelle d'un programme universel de vaccination comportant un nombre réduit de doses, advenant le choix de cette option, au Québec.

11 ÉQUITÉ DES PROGRAMMES

À l'heure actuelle, l'accessibilité de l'immunisation contre le VPC-7 est problématique. Une enquête réalisée en 2004 en Montérégie indique que le VPC-7 est disponible dans 96 % des pharmacies, les prix variant entre 85 $ et 196 $ pour une dose (Cayer et coll., 2004). Au niveau des CLSC, certains établissements offrent l'administration du vaccin moyennant paiement et le vaccin est disponible sur place. D'autres offrent le service moyennant paiement, mais le vaccin doit être acheté en pharmacie (et parfois le transport doit être obligatoirement assuré par la pharmacie). Enfin, certains CLSC n'offrent aucun service. La répartition des cliniques privées qui offrent le vaccin est également très hétérogène d'un point de vue géographique et dans certains territoires, il n'y a aucun lieu offrant la vaccination avec le VPC-7. Actuellement, le coût du VPC-7 et de son administration doit être supporté par les familles et le statut économique influence la décision des parents. Un programme gratuit de vaccination aurait pour conséquence de réduire les inégalités sociales au Québec. Aux États-Unis, l'introduction du VPC-7 dans les programmes fédéraux s'est traduite par une réduction de l'écart d'incidence des infections invasives à pneumocoque entre les Blancs et les Noirs (Flannery et coll., 2004).

12 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Les professionnels de la santé qui doivent proposer un vaccin en sachant pertinemment que certains parents ne pourront pas l'acheter sont confrontés à un problème éthique qui serait résolu par un programme universel de vaccination au Québec. D'un point de vue social, l'adoption d'un programme comportant un nombre réduit de doses permettrait d'économiser des ressources qui pourraient être affectées à un autre programme de santé procurant des bénéfices sanitaires plus grands que ceux procurés par des doses additionnelles de VPC-7.

13 CONSIDÉRATIONS LÉGALES

Au Canada, les sociétés d'assurance des professionnels de la santé recommandent à leurs membres d'informer tous les parents sur les vaccins qui sont recommandés par le CCNI, même si certains ne sont pas inclus dans les programmes de vaccination gratuite offerts par les provinces et les territoires. Advenant la mise en place d'un programme d'immunisation comportant un nombre réduit de doses de VPC-7, il faut s'assurer que cela soit considéré comme un standard de pratique. Au Québec, une recommandation du MSSS, appuyée par un avis du Comité sur l'immunisation du Québec, et un calendrier inscrit dans le Protocole d'immunisation du Québec peuvent être considérés comme un standard de pratique pour les vaccinateurs et leur garantir l'impunité advenant des poursuites. Un avis favorable du Comité consultatif national sur l'immunisation renforcerait certainement l'argumentaire de la défense.

14 CONFORMITÉ DES PROGRAMMES

Comme aux États-Unis, des programmes d'immunisation de routine comportant 4 doses de VPC-7 ont été implantés ou seront bientôt implantés dans plusieurs provinces canadiennes. Le Québec est la première province qui a entamé une réflexion sur la pertinence d'un programme comportant un nombre réduit de doses. En Australie, un programme universel gratuit comportant 3 doses offertes à 2, 4 et 6 mois a été annoncé et débutera le 1er janvier 2005 (Australian Government, 2004). En Italie, un calendrier comportant trois doses offertes, respectivement, à l'âge de 3, 5 et 11 mois est utilisé (Esposito et coll., 2004).

15 CONSIDÉRATIONS POLITIQUES

D'un point de vue politique, l'annonce d'un nouveau programme de prévention pour les enfants qui pourrait réduire certaines inégalités sociales ne peut qu'être rentable. L'opinion publique devrait être généralement favorable à l'adoption d'un programme comportant un nombre réduit de doses, pour autant que les arguments qui justifient cette décision sont bien explicités et qu'il existe un large consensus dans les milieux scientifiques et professionnels sur une telle décision.

16 CONCLUSION

À l'heure actuelle, l'accessibilité au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent est limité au Québec, et cela est source d'inéquité. Un programme public de vaccination visant l'ensemble des enfants devrait être implanté le plus rapidement possible. En considérant l'ensemble des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, le Comité sur l'immunisation du Québec estime qu'un minimum de 2 doses de VPC-7 en bas âge est nécessaire pour assurer un niveau satisfaisant de protection à court terme. Le bénéfice procuré par une troisième dose de vaccin donnée à 6 mois semble modeste. Une dose de rappel donnée à l'âge d'un an entraîne une bonne réponse anamnestique qui peut allonger significativement la durée de la protection et amplifier l'impact d'un programme sur la transmission des souches de *S. pneumoniae* de sérotypes figurant dans le VPC-7. Par ailleurs, l'expérience acquise avec d'autres vaccins polysaccharidiques conjugués doit être prise en compte dans la décision. Au Royaume-Uni, un programme d'immunisation contre l'*Haemophilus influenzae* de type b a débuté en 1992. Trois doses de vaccin conjugué étaient offertes, respectivement, à l'âge de 2, 3 et 4 mois, et aucun rappel n'était fait. Après quelques années de plein succès, le nombre de cas a augmenté chez les vaccinés et une campagne de rattrapage avec une quatrième dose a été mise en œuvre en 2003 (Trotter et coll., 2003). Ce phénomène n'a pas été observé dans les pays qui offrent une dose de rappel dans la seconde année. Toujours au Royaume-Uni, une perte de protection a été observée chez les enfants qui avaient reçu trois doses de vaccin méningococcique conjugué suivant le calendrier régulier (2, 3 et 4 mois), alors qu'un haut degré de protection subsistait jusque 4 ans après une dose de vaccin reçue après l'âge de 12 mois (Trotter et coll., 2004). Il n'est pas impossible qu'un calendrier d'immunisation comportant quatre doses de VPC-7 soit légèrement plus efficace qu'un calendrier comportant 3 doses, mais la différence en termes de cas prévenus est certainement très faible, alors que le coût supplémentaire est important, ce qui se traduit par des indices coût-efficacité incrémentaux difficilement acceptables. Les économies générées par un calendrier à trois doses pourraient servir au financement d'un autre programme de prévention procurant beaucoup plus de bénéfices sanitaires que ceux associés à la quatrième dose de VPC-7. Pour toutes ces raisons, la majorité des membres du CIQ considère que le calendrier 2, 4 et 12 mois est l'option la plus intéressante pour un programme de vaccination universelle contre les infections pneumococciques de l'enfant au Québec, tout en reconnaissant les difficultés liées aux injections multiples lors d'une même visite. Un membre du CIQ était en faveur d'un programme comportant seulement 2 doses de vaccin.

Pour les enfants qui ont une condition médicale possiblement associée à une altération de la fonction immunitaire et qui risquent de répondre moins bien au PCV-7, le maintien d'un calendrier à quatre doses est recommandé. Dans les régions nordiques, les otites constituent un problème particulier et l'accès aux soins est réduit pour le traitement des infections qui requièrent une hospitalisation. Pour des raisons opérationnelles, le calendrier implanté au Nunavik comporte quatre doses de PCV-7 offertes respectivement à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois. Dans un tel contexte, le maintien du calendrier actuel est préférable. Advenant l'introduction d'autres vaccins, une révision du calendrier sera probablement nécessaire.

Advenant le choix d'un calendrier de base comportant 3 doses, offertes respectivement à l'âge de 2, 4, et 12 mois, le calendrier de rattrapage pourrait être le suivant : 2 doses séparées par un intervalle de 2 mois ou plus et un rappel entre 12 mois et 18 mois pour les enfants âgés de 3 mois à 11 mois et 2 doses séparées par un intervalle de 2 mois ou plus pour les enfants âgés de 12 mois à 23 mois.

Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité d'une seule dose administrée après l'âge de 2 ans et, de plus, l'incidence des infections invasives diminue rapidement à partir de cet âge.

17 RÉFÉRENCES

Australian Government. Universal childhood pneumococcal vaccination program. In Australian Government, Department of Health and Ageing. *Site du gouvernement australien*, [En ligne]. http://immunise.health.gov.au/universal/public.htm

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et coll. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-195.

Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1105-1107.

Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. Vaccine 2002;20(7-8):1113-25.

Cayer MM, Couture EM, Hage B, Pelletier ME, Pelletier MJ. Portrait de l'accessibilité des vaccins payants pour les 0-5 ans selon les territoires de CLSC de la Montérégie - Rapport de stage présenté au Dre Maryse Guay. Longueuil : Université de Sherbrooke et Direction de santé publique de la Montérégie, 2004, 55 p. et annexes.

CDC. Notice to Readers: Pneumococcal conjugate vaccine shortage resolved. MMWR 2004;53(36):851-852

CDC. Notice to Readers : Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. MMWR 2004;53(08):177-178

CDC. Notice to Readers: Decreased Availability of Pneumococcal Conjugate Vaccine. MMWR, Sept. 14, 2001 / 50 (36); 783-4.

CDC. Notice To Readers: Updated Recommendation on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine in a Setting of Vaccine Shortage – Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Dec. 21, 2001 / 50 (50); 1140-2.

CDC. Preventing Pneumococcal Disease Among Infant: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization. Oct. 06, 2000 / 49 (RR09); 1-38.

CDC. Updated recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccine: Reinstatement of the third dose. MMWR 2004;53(26):589-590.

Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. RMTC 2002;28(DCC-2):1-32.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du québec. Coût-efficacité et coût-utilité d'un programme d'immunisation contre le pneumocoque au Québec. Montréal : CETS, 1998.

Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in day-care centers. Pediatr Infect Dis J 2003;22:532-40.

Dagan R, Lelamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1996;174:1271-78.

De Wals P, Allard MA, Guindon K, Mayrand L, Simard S, Black R. La vaccination contre le méningocoque est-elle utile? Résultats d'une enquête dans la région de Sherbrooke. Relevé des Maladies Transmissibles du Canada, 2002,28 (8): 61-63.

De Wals P, Nguyen VH, Erickson LJ, Guay M, Drapeau J, St-Laurent J. Cost-effectiveness on immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease. Vaccine 2004;22(9-10):1233-40.

De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. Vaccine 2003;21:3757-3764.

Dear K, Holden J, Andrews T, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD000422. DOI:10.1002/14651858.CD000422

Erickson LJ. Development and Testing of an Analytical Framework for Immunization Program Planning in Canada (thèse de doctorat). Groupe de recherche interdisciplinaire en santé, Université de Montréal 2004, rapport T04-01, 327p. Disponible à :
http://www.gris.umontreal.ca/theses.asp?annee=2001

Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Vaccines. Fourth Edition. Eds: Plotkin SA, Orenstein WA. Philadelphia: Saunders, 2004:589-624.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et coll. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001;344:403-409.

Esposito S, Pugni L, Bosis S, Begiatti E, Cesati L, Proto A, Cimino C, Mosca F, Principi N. Immunogenicity, safety and efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) administered at 3, 5, and 11 months in term and pre-term infants. Slide presentation (G-1674) at the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington D.C., October 30 – November 2, 2004.

Flannery B, Schrag S, Bennett NM, Lynfield R, Harrison LH, Reingold A, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasine Streptococcus pneumoniae infections. JAMA 2004; 291: 2253-5.

Gestios D, Caro JJ, Caro G, De Wals P, Law BJ, Robert Y, et al. Instituting a routine varicella vaccination program in Canada: an economic evaluation. Peduatr Infect Dis J 2002;21(6):542-7.

Ghaffar F, Arnaoutakis K, Zhang Q, Barton T, McCraken GH, Ahmad N, Finn A. Salivary anti-capsular antibodies in infants receiving seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7): Relationship to nasopharyngeal (NP) colonization. Poster (G-2075) presented at the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington D.C., October 30 – November 2, 2004.

Goldblatt D, Ashton L, Souther J, Burbidge P, Burrage M, Morris R, Borrow, R, Cartwright K, Miller E. Immunogenicity and boosting following a reduced number of doses of a Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and toddlers. ISPPD-4 (4th international symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases), Helsinki, Finland, May 9-13, 2004.

Guay M, Boulianne N, Ménard N, Clouâtre AM, Clément P, Tremblay A, Blackburn M, Lemaire J, Douville-Fradet M. Étude de validation et d'appréciation des fichiers de vaccination et de population en Estrie, en Montérégie et dans la région de Québec. Longueuil, Centre de recherche de l'Hôpital Charles LeMoyne, en rédaction, 2004.

Guay M, De Wals P, Jette L, Lemir Y, Prouls J-F, Tapiero, (Groupe de travail sur le vaccin antipneumococcqiue conjugué au Québec). Utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué au Québec. Québec : Institut national de santé publique, 2003, 67 p.

Jetté L. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2002. Québec : Institut national de santé publique du Québec, 2004, 24p.

Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. N Eng J Med 2003;349:1341-8.

Leach A, Ceesay SJ, Banya AS, Greenwood BM. Pilot trial of a pentavalent pneumococcal polysaccharide/protein conjugate vaccine in Gambian infants. Pediatr Infect Dis J, 1996;15:333-9

Messina AF, Barton T, McCraken GH, Ahmad F. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on serotype (ST) distribution and antibiotic resistance in invasive pneumococcal disease (IPD) in children, Dallas, Texas from 1999-2003. Poster (G-527) presented at the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington D.C., October 30 – November 2, 2004.

Nounawon E, De Serres G, Boulianne N, Duval B. Impact d'une recherche active d'information vaccinale chez les enfants ayant un carnet de vaccination incomplet ou chez ceux qui l'ont perdu. Can. J. of Public Health, 2001;92:267-271.

O'Brien KL, Dagan R (b). The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. Vaccine 2003; 21: 1815-25.

O'Brien KL, Moulton, LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al (a). Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. Lancet 2003;362:355-361.

Petit G, De Wals P, Law B, Tam T, Erickson LJ, Guay M, Framarin A. Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseased in Canadian children. Can J Infect Dis 2003;14(4):215-220.

Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J, and Members of the Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: Implications for new vaccination strategies. Clin Infect Dis 2000;31:58-64.

Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7PnC) concurrently administered with a combination DtaP-IPV-HiB vaccine. Vaccine 2004;21:3653-3662

Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. Pediatr Infect Dis J.2002; 21 :182 –186

Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. J Infect Dis 1992;165(Suppl):S49-52.

Trotter CI, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C Conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet, 2004; 364 (9431):309-10.

Trotter CL, Ramsay ME, Slack MP. Rising incidence of Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. Commun Dis Public Health 2003;6(1):55-8.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737-46.

Wise RP, Iskander J, Pratt D, Campbell S, Ball R, Pless RP, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2004;292(14):1702-10.

Wyeth-Ayerst Canada Inc. 2001; Prevnar. Monographie.

www.inspq.qc.ca

Institut national
de santé publique
Québec